

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局



(43)国際公開日  
2002年4月25日 (25.04.2002)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 02/32854 A1

(51)国際特許分類<sup>7</sup>: C07C 231/24, 231/02, 233/63 (74)代理人: 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.);  
〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル Tokyo (JP).

(21)国際出願番号: PCT/JP01/09069

(22)国際出願日: 2001年10月16日 (16.10.2001)

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ:  
特願2000-317604

2000年10月18日 (18.10.2000) JP

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo (JP).

(84)指定国(広域): ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72)発明者; および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 高橋大輔 (TAKA-HASHI, Daisuke) [JP/JP], 西 誠一 (NISHI, Seiichi) [JP/JP], 高橋里次 (TAKAHASHI, Satoji) [JP/JP]; 〒510-0885 三重県四日市市大字日永1730 味の素株式会社 東海工場内 Mie (JP).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54)Title: PROCESS FOR PRODUCING NATEGLINIDE CRYSTAL

(54)発明の名称: ナテグリニド結晶の製造方法

(57)Abstract: A process for producing nateglinide crystals which comprises reacting trans-4-isopropylcyclohexylcarbonyl chloride with D-phenylalanine in a mixed solvent consisting of a ketone solvent and water in the presence of an alkali to obtain a reaction mixture containing nateglinide, adding an acid to the reaction mixture to make it acidic, and regulating the temperature and the ketone solvent concentration to 58 to 72°C and 8 to 22 wt %, excluding 8 and 22 wt %, respectively, to thereby conduct crystallization. The process is an industrially advantageous method for crystallizing nateglinide.

(57)要約:

トランス-4-イソプロピルシクロヘキシリカルボニルクロライドとD-フェニルアラニンをケトン系溶媒及び水の混合溶媒中でアルカリの存在下に反応させて得られるナテグリニドを含有する反応液に酸を添加して酸性とし、温度58~72°C及びケトン系溶媒濃度を8wt%を超える22wt%未満の範囲に調整して晶析を行うことを含むナテグリニド結晶の製造方法を提供する。この製造方法は、ナテグリニドの工業的に有利な晶析方法である。

WO 02/32854 A1

## 明細書

### ナテグリニド結晶の製造方法

#### 発明の背景

本発明は、糖尿病治療薬として有用なN-(トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニル)-D-フェニルアラニン(一般名、ナテグリニド。以下ナテグリニドと言う)の製造方法に関し、さらに詳しくはナテグリニドの工業的に有利な晶析方法に関する。

ナテグリニドは、経口投与により優れた血糖降下作用を示し、糖尿病治療薬として有用であることが知られている(特公平4-15221号公報)。

また、ナテグリニドは結晶多形を持ち、その中でH型結晶が有用であることが知られている(特許第2508949号公報参照)。

ところで、ナテグリニドを合成する目的でトランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルクロライドとD-フェニルアラニンとをケトン系溶媒と水との混合溶媒中反応させ、その反応液から、特許第2508949号公報記載の方法によりH型結晶を析出したところ、析出する結晶が小さく、その結晶を分離濾過する場合、工業的スケールで使用可能な装置を用いると分離を終了させるのに長時間を要し、現実的ではないという問題が生じた。

#### 発明の開示

本発明は、トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルクロライドとD-フェニルアラニンとを反応させて得られるナテグリニドを含有する反応液から、工業的に分離可能な結晶を析出させる方法を提供することを目的とするものである。

本発明者らは、上記課題を解決するために銳意研究を行った結果、反応溶媒としてケトン系溶媒と水の混合溶媒を用い、その反応液を中和後、晶析温度範囲の選択及び／又はケトン系溶媒と水との混合比の選択を行うことにより、工業的スケールで濾過可能な結晶を析出させ得ることを見出し本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、トランスー4-イソプロピルシクロヘキシリカルボニルクロライドとD-フェニルアラニンをケトン系溶媒及び水の混合溶媒中でアルカリの存在下に反応させて得られるナテグリニドを含有する反応液に酸を添加して酸性とし、温度58～72°C及びケトン系溶媒濃度を8wt%を超える22wt%未満の範囲に調整して晶析を行うことを含むナテグリニド結晶の製造方法を提供する。

本発明は、又、この製造方法によって得られるナテグリニドの結晶を提供する。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明の晶析操作の対象となるナテグリニドを含有する反応液は、D-フェニルアラニンを水酸化カリウム等のアルカリ水溶液に溶解し、ケトン系溶媒を添加後、トランスー4-イソプロピルシクロヘキシリカルボニルクロライドをゆっくり添加してショッテンバウマン反応を行い、反応終了後、酸を添加して酸性とした反応液である。

反応に用いるD-フェニルアラニンは、合成法で得られるDL-フェニルアラニンを、例えばアセチル化してN-アセチル-DL-フェニルアラニンを合成し、これを酵素的にアシラーゼ分解に付して得られる未反応のN-アセチル-D-フェニルアラニンを合成的に加水分解して得ることができる。これ以外に、発酵法で得られるL-フェニルアラニンをラセミ化してDL-フェニルアラニンを合成し上記と同様の方法で合成することもできる。

反応に用いるトランスー4-イソプロピルシクロヘキシリカルボニルクロライ

ドは、対応するカルボン酸であるトランス-4-イソプロピルシクロヘキサンカルボン酸を、例えりん塩化物と反応させることにより得ることができる（特開平7-17899号公報参照）。また、それ以外にも、塩化チオニルと反応させるなど、カルボン酸から酸クロライドを合成する通常の方法を用いることにより合成することができる。

上記ショテンバウマン反応において、反応の基質となるD-フェニルアラニンとトランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルクロライドのモル比は0.5:1~2:1、好ましくは0.9:1~1.5:1が良い。D-フェニルアラニンとトランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニルクロライドの反応における濃度は、それぞれが上記の比率内にある場合、D-フェニルアラニン濃度に換算すると、2wt%~15wt%が好ましい。

反応温度は、副反応を抑える目的で20°C以下、好ましくは15°C以下が良い。

アルカリとしては水酸化カリウムが好ましいが、水酸化ナトリウムなどのアルカリ金属や他のアルカリ性物質と用いることができる。特に反応中反応液のpHが1.0~13.9に保持されるようにするのがよい。この範囲に保持されるように反応中反応液にアルカリ剤を添加することもできる。

前記ショッテンバウマン反応時及び反応液からの晶析操作時に用いるケトン系溶媒としてはアセトン、メチルエチルケトン等を用いることができるが、晶析、分離後に、溶媒の回収を行うという点を考えると反応時の溶媒と晶析時の溶媒が同一であることが好ましく、反応時の反応収率や処理の点でアセトンが最も好ましい。

また、水とケトン系の溶媒の比率は（重量比）10:1~0.5:1、好ましくは収率の観点から、6:1~1:1が良い。通常、本反応におけるケトン系溶媒は、反応を進行させるという点で必須である。しかしながら、反応にアセトン

を大量に用いると、副生成物ができる割合が高く、したがって反応時に用いるケトン系溶媒の量を押さえるのが好ましい。

目的の前記ショッテンバウマン反応終了後に得られる反応液から目的のナテグリニドの結晶を得るために、反応液に酸を加え酸性として晶析を行えば良い。反応液に加える酸としては、反応液を酸性にできるものであればよく、塩酸、硫酸等を用いることができるが、塩酸が好ましい。晶析液のpHは酸性であれば構わないが、好ましくはpHが2以下、さらに好ましくはpHが1.5以下が好ましい。

本発明の目的とする濾過性の良好な結晶を析出するためには、得られた反応液におけるケトン系溶媒の濃度を調整することが必要である。上記のように反応液に酸を添加するので、晶析液を目的のケトン系溶媒濃度にするために、通常ケトン系溶媒を反応液に加えることが必要となる。なお、反応液に酸を加えても、また、酸に反応液を加えても構わない。また、ケトン系溶媒を酸で酸性にした後加えて、また、ケトン系溶媒を加えた後に酸を加えても構わない。

上記の理由により、反応におけるケトン系溶媒の水に対する比率は、通常本発明の晶析操作時に必要な全ケトン系溶媒の比率に比べて低い。それ故、本発明を実施する場合、反応液を中和した後ケトン系溶媒を追加添加してケトン系溶剤の濃度を調整することが好ましい場合が多い。

晶析操作は、上記のように必要に応じてケトン系溶媒の濃度を8wt%を超える22wt%未満、好ましくは、12~16wt%に調整し、晶析温度を58~72°Cの範囲で設定して結晶を析出させるものである。また、晶析温度を目的の温度に設定した後、種晶を添加しても構わない。晶析は搅拌晶析でも、静置晶析でもどちらでも構わないが、搅拌晶析の方が晶析後の操作が容易となる。

本発明において、ケトン系溶媒の濃度が8wt%以下、22wt%未満とすると、析出結晶の濾過性がよく、濾過を工業的スケールで短時間で行うことができ

る。

又、晶析温度が58°C～72°Cであると、析出結晶の濾過性がよく、濾過を工業的スケールで短時間で行うことができる。

最も好ましくは、反応液中のケトン系溶媒の濃度が10～20wt%となるようにして反応を行い、次いで中和後、ケトン系溶媒を反応液に添加して、液中のケトン系溶媒の濃度が12～16wt%となるようにして晶析する。

晶析時の晶析時間（結晶熟成時間）は10分から24時間、好ましくは30分から3時間程度である。

本発明の方法で規定されている温度及びケトン系溶媒の比率で晶析することにより、従来の結晶と同様、多数の針状結晶が集まって束を形成した結晶が析出するものの、従来の結晶に比べて結晶が大きく成長している、沈降性のある平均長径1mmから5mm、平均短径0.1mmから0.5mmの濾過性の良い結晶を得ることが可能となる。

析出した結晶は、遠心分離器等で母液溶媒と分離を行い、単離することができる。

本発明で得られた結晶は、特に工業的スケールで用いられる分離器を用いて分離した場合、短時間で濾過が終了すると共に、濾過後の付着母液が少ない結晶が得られ、効率的に精製度の高い結晶を得ることができる。

上記方法で得られた、ナテグリニドの結晶は、実際に医薬品の原料として用いる場合に、例えば特許第2508949号公報記載の方法等により、再結晶してさらに精製することができる。

以下、実施例及び比較例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は以下の実施例によって限定されるものではない。

#### 実施例1

D-フェニルアラニン24.36gを水155g及び10wt%KOH水溶液

93. 9 gに溶解し、アセトン70. 4 gを加えた。この溶液にトランス-4-イソプロピルシクロヘキシリカルボニルクロライド 22. 77 gを1. 5時間かけて添加した。その間、反応液のpHを13. 7~14. 3に保つように10 wt % KOH水溶液71. 8 gを添加し、且つ温度を15°C以下に保つよう冷却しながら行い、ナテグリニドを含有するアシル化反応液438. 2 gを得た。

得られたアシル化反応液の一部(202. 5 g)に濃度調整のため、水12. 6 mlとアセトン11. 0 gを加えた後、35 wt % HCl水溶液12. 0 gと水60. 2 gの混合液を1. 5時間かけて添加した。得られた晶析スラリー(アセトン濃度14. 6 wt %)を66°Cで1晩攪拌したところ、スラリーは沈降性があり、攪拌を停止して沈降した結晶を分離し、顕微鏡で観察したところ針状晶が束状となつた状態の結晶が得られていた。それらの集合晶の大きさは、平均して幅約0. 2 mm、長さ約2 mmであった。また、得られた結晶を粉末X線で分析したところ8. 1°、13. 1°、19. 6°、19. 9°(2θ)の回折ピークの存在が確認され、H型結晶であることが確認された。

#### 比較例1

実施例1と同様にして得られたアシル化反応液を、アセトン濃度8 wt %、温度45°Cで1晩攪拌晶析した。得られたスラリーは沈降性がなく、顕微鏡で観察したところ、針状晶が束状となつていていたが、実施例1で得られた結晶に比べて一つ一つの針状晶が小型であり束状の度合いが低かった。それらの大きさは、平均して幅約0. 02 mm、長さ約0. 1 mmであった。

#### 比較例2

実施例1と同様にして得られたアシル化反応液を、アセトン濃度22 wt %に調整し、温度73°Cで1晩攪拌したが、オイル化していく、結晶化していなかつた。

#### 実施例2~10及び比較例3~12

以下、実施例1におけるアセトン濃度と晶析温度を変更して実施例1と同様の反応と晶析操作を行うことによって得られた実施例2～10と比較例3～12の各スラリーについて、結晶の沈降状態を観察し、さらに得られた結晶の顕微鏡による観察を行った。

### 実施例1 1

(分離性評価1：アセトン濃度14%、晶析温度65°C)

2KL容量の反応晶析缶を用い、D-フェニルアラニン38.14kgとトランス-4-イソプロピルシクロヘキシリカルボニルクロライド40.1kg、それに対応する水、10wt%KOH水溶液、アセトン、の各量を実施例1と同様の比率で使用してアシル化反応を行い、ナテグリニドを含有するアシル化反応液728kgを得た。水249Lと35wt%HCl水溶液45.1kgの混合液に上記で得られた反応液を添加し、さらにアセトン62Lを添加して全アセトン濃度を14.4wt%に調整し、温度63～65°Cで17時間攪拌熟成した後、30°Cに冷却した。得られたスラリーを顕微鏡で観察したところ針状晶が凝集した状態であった。スラリー全量約1200Lを約400Lずつ3回に分けてバスケット直径36インチの遠心分離機で固液分離した。スラリーの固液分離後、分離機内の結晶は各々150の水で洗浄した。洗浄水注入後、濾液がでなくなるまでに平均約16分を要した。

3回の分離で得られた湿結晶の合計重量は104.9kgであり、この結晶の105°C、2時間での平均乾燥減量は35.9%であった。

### 比較例1 3：

(分離性評価2：アセトン濃度8wt%、晶析温度45°C)

実施例1 1と同一設備を用いてD-フェニルアラニンと同じスケールでアシル化反応を行ってナテグリニドを含有するアシル化反応液727kgを得、これをアセトン濃度8wt%に調整し、温度45°Cで17時間攪拌熟成した後30°Cに

冷却した。

得られたスラリーを顕微鏡で観察したところ、結晶は針状晶であるが、ほとんど凝集していなかった。

スラリー全量約1200Lを約300Lずつ4回に分け、遠心分離機で固液分離した。分離で得られた結晶は各々110Lの水で洗浄した。洗浄水注入後、濾液が出なくなるまでに平均約30分要した。

3回の分離で得られた湿結晶の合計重量162.3kgであり、この結晶の平均乾燥減量は60.8%であった。

実施例2～11及び比較例3～13の各結果を表1にまとめて示す。

表1

	アセトン濃度 (wt %)	晶析温度 (℃)	沈降性	顕微鏡観察
比較例3	8	45	なし	比較例1と同じ
比較例4	8	55	なし	比較例1と同じ
実施例2	10	70	有り	実施例1と同じ
比較例5	11.5	57	なし	比較例1と同じ
実施例3	12	65	有り	実施例1と同じ
実施例4	12	70	有り	実施例1と同じ
比較例6	13	55	なし	比較例1と同じ
実施例5	13	60	有り	実施例1と同じ
比較例7	13.5	73	(オイル状)	(オイル状)
比較例8	14	50	なし	比較例1と同じ
実施例6	14	72	有り	実施例1と同じ
比較例9	14.5	73	(オイル状)	(オイル状)
比較例10	14.5	78	(オイル状)	(オイル状)
実施例7	14.6	66	有り	実施例1と同じ
実施例8	15	60	有り	実施例1と同じ
実施例9	16	65	有り	実施例1と同じ
実施例10	16	67	有り	実施例1と同じ
比較例11	20	50	なし	比較例1と同じ
実施例11	20	58	有り	実施例1と同じ
比較例12	22	65	(オイル状)	(オイル状)
比較例13	22	73	(オイル状)	(オイル状)

以上の実施例及び比較例の結果から明らかなように、本発明の結晶製造方法における晶析条件を用いて結晶を析出させることにより濾過性の良い結晶が生成し、工業的スケールで製造した場合においても効率的に反応液からナテグリニドの結晶を単離することが可能となった。

## 請求の範囲

1. トランスー4-イソプロピルシクロヘキシリカルボニルクロライドとD-フエニルアラニンをケトン系溶媒及び水の混合溶媒中でアルカリの存在下に反応させて得られるナテグリニドを含有する反応液に酸を添加して酸性とし、温度58～72°C及びケトン系溶媒濃度を8wt%を超えて22wt%未満の範囲に調整して晶析を行うことを含むナテグリニド結晶の製造方法。
2. 前記ケトン系溶媒濃度の調整を、前記反応液にケトン系溶媒を添加することによって行う請求項1に記載の製造方法。
3. 前記ケトン系溶媒濃度の調整を、前記アシル化反応液にアセトンを添加することによって行う請求項1記載の製造方法。
4. 前記ケトン系溶媒が総てアセトンであり、前記晶析の際の反応液中のアセトン濃度が12～16wt%である請求項1記載の製造方法。
5. 前記結晶がH型結晶である請求項1記載の製造方法。
6. トランスー4-イソプロピルシクロヘキシリカルボニルクロライドとD-フエニルアラニンをアセトン及び水の混合溶媒中でアルカリの存在下に反応させて得られるナテグリニドを含有する反応液に酸を添加して酸性とし、温度58～72°C及びアセトン濃度を8wt%を超えて22wt%未満の範囲に調整して晶析を行うことを含むナテグリニドのH型結晶の製造方法。
7. 前記アセトン濃度の調整を、前記アシル化反応液にアセトンを添加することによって行う請求項6記載の製造方法。
8. 前記晶析の際の反応液中のアセトン濃度が12～16wt%である請求項6記載の製造方法。
9. 請求項1に記載された方法によって得られるナテグリニドの結晶。
10. 前記結晶が平均長径1mm以上、平均短径0.1mm以上である請求項9に

記載の結晶。

11. 前記結晶がH型結晶である請求項9に記載の結晶。
12. 請求項6に記載された方法によって得られるナテグリニドのH型結晶。
13. 前記結晶が平均長径1mm以上、平均短径0.1mm以上である請求項12に記載のH型結晶。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09069

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>7</sup> C07C231/24, 231/02, 233/63

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> C07C231/00, 233/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CA (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 526171 A2 (Ajinomoto Co.), 05 May, 1993 (05.05.93), & JP 5-208943 A	1-13
A	EP 196222 A2 (Ajinomoto Co.), 01 October, 1986 (01.10.86), & JP 63-54321 A	1-13

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"	document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search 08 January, 2002 (08.01.02)	Date of mailing of the international search report 22 January, 2002 (22.01.02)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP01/09069

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07C231/24, 231/02, 233/63

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07C231/00, 233/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY(STN), CA(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 526171 A2(Ajinomoto Co.)1993.05.05 & JP 5-208943 A	1-13
A	EP 196222 A2(Ajinomoto Co.)1986.10.01 & JP 63-54321 A	1-13

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 08.01.02	国際調査報告の発送日 22.01.02
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 前田 憲彦 印 4H 8318

電話番号 03-3581-1101 内線 3443